

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3505433 A1

⑯ Int Cl 4
A 61 K 9/20
A 61 K 31/165
A 61 K 31/375

⑯ Aktenzeichen: P 35 05 433.6
⑯ Anmeldetag: 16. 2. 85
⑯ Offenlegungstag: 21. 8. 86

⑯ Anmelder:
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

⑯ Erfinder:
Lang, Siegfried, Dr., 6700 Ludwigshafen, DE

⑯ Direkttablettierhilfsmittel

Direkttablettierhilfsmittel, bestehend im wesentlichen aus
A) 88 bis 96 Gew.-% eines pulverförmigen für die Herstellung von Tabletten üblichen Trägers aus Lactose oder Lactose zusammen mit höchstens gleichen Mengen anderer Trägerstoffe.
B) 2 bis 6 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40.
C) 2 bis 10 Gew.-% vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, wobei sich alle Prozentangaben auf das Direkttablettierhilfsmittel beziehen, und erhalten durch Sprühtrocknung, Sprühgranulierung oder Feuchtgranulierung.
Die erfindungsgemäßen Direkttablettierhilfsmittel zeichnen sich durch gute Fließfähigkeit und gute Komprimierbarkeit bei niedrigem Druck aus, die mit ihrer Hilfe hergestellten Tabletten durch ausgezeichnete Zerfallseigenschaften bei hoher Härte und geringem Abrieb.

DE 3505433 A1

DE 3505433 A1

Patentansprüche

1. Direkttablettierhilfsmittel, bestehend im wesentlichen aus

5 a) 88 bis 96 Gew.-% eines pulverförmigen für die Herstellung von Tabletten üblichen Trägers aus Lactose oder Lactose zusammen mit höchstens gleichen Mengen anderer Trägerstoffe.

10 b) 2 bis 6 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis +3.

15 c) 2 bis 10 Gew.-% vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, wobei sich alle Prozentangaben auf das Direkttablettierhilfsmittel beziehen.

20 2. Direkttablettierhilfsmittel gemäß Anspruch 1, wie es durch Sprüh-trocknung, Sprühgranulierung oder Feuchtgranulierung erhältlich ist.

25 3. Direkttablettierhilfsmittel gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Kornverteilung von etwa 50 bis 500 μ .

30

35

40

57/85 Hp/St 15.02.85

St0037

PT

Direkttablettierhilfsmittel

Die Erfindung betrifft ein Direkttablettierhilfsmittel auf Basis von pulverförmiger Lactose in inniger Vermischung mit Polyvinylpyrrolidon und 5 vernetztem unlöslichem Polyvinylpyrrolidon.

Die Verwendung von zahlreichen Trägermaterialien, wie mikrokristalliner Cellulose, Cellulose, Di-calciumphosphat, Sorbit und insbesondere Lactose, ist in der pharmazeutischen Industrie bei der Tablettenherstellung 10 weit hin üblich.

Die verwendeten Trägermaterialien sollen zahlreiche zum Teil gegenläufige Anforderungen erfüllen, wie gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit bei geringem Druck, hohe Härte und Abriebfestigkeit und ferner gute Zerfallsneigung nach Einnahme. 15

Diese Anforderungen werden von handelsüblichen Tablettierhilfsmitteln nur mehr oder weniger gut erfüllt. Deshalb arbeitet man bei der Tablettenherstellung weitere Hilfsstoffe ein, wie Gleitmittel, Bindemittel und 20 Sprengmittel, für den Zerfall der Tablette bei Berührung mit Magensaft.

Insbesondere im Falle der Verwendung von Lactose als Tablettierhilfsmittel gehen manche Verwender so vor, daß sie pulverförmige Lactose mit dem zu verabreichenden Wirkstoff, gegebenenfalls zusammen mit dem Sprengmittel, z.B. vernetztem Polyvinylpyrrolidon mischen, auf die Mischung eine wässrige Lösung eines Bindemittels, z.B. Polyvinylpyrrolidon aufsprühen, das so erhaltene feuchte Pulver trocknen und nach Zugabe von Gleitmittel dann zu Tabletten verpressen.

30 Auch diese Methodik, die schon sehr gute Ergebnisse zeigt, befriedigt hinsichtlich aller genannten Anforderungen noch nicht vollständig. Außerdem ist die beschriebene Arbeitsweise umständlich und arbeitsintensiv und erfordert die Verwendung von organischen Lösungsmitteln bei wasserempfindlichen Wirkstoffen.

35 Es bestand daher die Aufgabe, ein Tablettierhilfsmittel vorzuschlagen, das neben der Erfüllung der genannten Anforderungen es erlaubt, nach Mischen mit dem Wirkstoff direkt Tabletten herzustellen und das ferner erlaubt, den Anteil an Tablettierhilfsmittel zu verringern.

40 Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß mit einem Direkttablettierhilfsmittel (d.h. einem von Wirkstoffen freien Hilfsmittel) gelöst, das best in inniger Vermischung aus im wesentlichen

A) 88 bis 36 Gew.-% vorzugsweise 30 bis 36 Gew.-%, eines pulverförmigen für die Herstellung von Tabletten üblichen Trägers aus Lactose oder Lactose zusammen mit höchstens gleichen Mengen anderer Trägerstoffe.

5 B) 2 bis 6 Gew.-% vorzugsweise 2 bis 5 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40.

C) 2 bis 10 Gew.-% vorzugsweise 3 bis 6 Gew.-% vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, wobei sich alle Prozentangaben auf das Direkttablet-

10 tierhilfsmittel beziehen.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird allein Lactose, z.B. Lactose EP (EP = Europ. Pharmacopoeia) Monohydrat mit einer Körngröße kleiner 600 μ , als Trägermaterial verwendet. Man kann jedoch auch z.B. 15 Mischungen aus Lactose und Mannit oder aus Lactose und Calciumphosphat verwenden.

Für das als Mischungsbestandteil B) zu verwendende Polyvinylpyrrolidon vom K-Wert 20 bis 40, vorzugsweise K-Wert 28 bis 32, kommen als Bindemittel für Tabletten an sich übliche Produkte in Betracht, wie sie z.B. 20 in R. Vieweg, M. Reiher, & H. Scheurlen, Kunststoff-Handbuch, 1971, Band 11, S. 558, Munich: Hanser oder Ullmann, 4. Auflage, Band 19, S. 385-386 beschrieben sind. Zur Definition des K-Wertes wird auf die Povidone-Monographie USP XXI, 1985 verwiesen. Deshalb wird hiermit auf 25 diese Literaturstellen Bezug genommen.

Der Mischungsbestandteil C) ist ein vernetztes, unlösliches Polyvinylpyrrolidon. Die Eigenschaften und die Herstellung von vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, das heißt einem nicht mehr wasserlöslichen, 30 sondern nur noch wasserquellbaren Produkt, auch Crospovidone genannt, sind in der DE-OS 22 55 263 der BASF Aktiengesellschaft (1974); bei H.F. Kauffmann & J.W. Breitenbach, Angew. Makromol. Chem., 1975, 165. 167-75; J.W. Breitenbach, Proceedings of 1967 IUPAC Symposium on Macromolecular Chemistry in Budapest, pp. 529-44, und J.W. Breitenbach, 35 H.F. Kauffmann & G. Zwilling, Makromol. Chem., 1976, 177, 2787-92, eingehend beschrieben, so daß nur auf diese Literaturstellen Bezug genommen wird.

Bezuglich der physikalisch-chemischen Eigenschaften wird auf USP-Monographie verweisen. Wesentliche Kriterien sind die Hydrationskapazität von 40 4-7 (S. Kornblum & S. Stoepak, J. Pharm. Sci., 1973, 62) und folgende Kornverteilung:

max. 1 Z > 250 μ

mind. 70 Z > 50 μ .

Die Herstellung der erfindungsgemäßen innigen Mischung n aus den Komponenten A), B) und C) erfolgt nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung oder vorzugsweise durch Sprühtrocknung.

5

Im Falle der Sprühgranulierung geht man z.B. so vor, daß man eine Mischung aus Lactose und vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon vorlegt und im Wirbelbett bei leicht erhöhter Temperatur, z.B. 40 bis 60°C, mit einer Lösung der Komponente B) besprüht und ein getrocknetes Produkt gewinnt.

Zur Feuchtgranulierung mischt man beispielsweise die pulverförmige Lactose mit dem vernetzten Polyvinylpyrrolidon in einem geeigneten Mischer vor, gießt die Lösung der Komponente B) unter weiterem Rühren zu 15 und trocknet das Feuchtgut, nachdem man es durch ein Sieb passiert hat.

Die Sprühtrocknung wird in der Regel so ausgeführt, daß man eine wässrige Suspension mit gelösten Anteilen aus pulverförmiger Lactose, der Komponente B und der Komponente C in einer geeigneten Sprühvorrichtung im Gegen- oder Gleichstrom zur Trockenluft bei erhöhten Temperaturen, z.B. 20 bei bis zu 120°C Eintrittstemperatur der Trockenluft, versprüht.

Mit den genannten Verfahren, insbesondere der Sprühtrocknung, und ausgehend von feingepulverter Lactose, stellt man zweckmäßig ein Pulver mit 25 einer engen Kornverteilung von z.B. ca. 50 bis 500 µ und mit 60 bis 70 % Anteilen zwischen 100 bis 250 µ her.

Die erhaltenen erfindungsgemäßen Mischungen haben ausgezeichnete Tablettereigenschaften und zeichnen sich gegenüber bekannten Direkttablettierhilfsstoffen, insbesondere durch folgende Vorteile aus:

Gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit bei niedrigem Druck, ausgezeichnete Zerfallseigenschaften bei hoher Härte und geringem Abrieb der Tabletten.

35

Gegenüber der bekannten Technik der Mischung von Lactose mit einem Wirkstoff und vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, Aufsprühen von Polyvinylpyrrolidon-Lösung, Trocknen und Tablettieren, war es überraschend, daß die Vorabherstellung des erfindungsgemäß n innigen Gemisches 40 mit nachträglicher Einmischung des Wirkstoffs und Direktverpressung außer dem Vorteil der Einsparung von Herstellungsschritten beim Tablettenersteller Vorteile im Eigenschaftsprofil bezüglich Möglichkeit der Einsparung von Träger weg n besserer Bindewirkung, besseren Zerfall der Tablette, und leichtere Verarbeitung beim Preßvorgang bewirkte.

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung der erfundungsgemäßen Mischungen sowie die Herstellung von Tabletten im Vergleich zu anderen Direkttablettierhilfsmitteln sowie im Vergleich zu der Tablettierung ausgehend von Lactose unter späterem Zusatz von Polyvinylpyrrolidon und 5 vernetztem Polyvinylpyrrolidon beschrieben.

Beispiele

1)	Lactose-Monohydrat EP Korngröße <600 µ	100 Teile
10	Crospovidone	10 Teile
	Polyvinylpyrrolidon K30 (Povidone)	3 Teile
2)	Lactose (wie 1)	60 Teile
	Calciumhydrogenphosphat	30 Teile
15	Povidone K30	6 Teile
	Crospovidone	10 Teile
3)	Lactose (wie 1)	90 Teile
	Crospovidone	5 Teile
20	Povidone K30	5 Teile
4)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
	Crospovidone	3,5 Teile
	Povidone K30	3,0 Teile

25

Die vorgenannten Mischungen lassen sich durch folgende Arbeitsweisen in tabletierbare Mischungen überführen.

a) Die Lactose wird zusammen mit dem Povidone in ca. gleichen Mengen 30 Wasser gelöst bzw. suspendiert. Zur Suspension wird das Crospovidone hinzugefügt. Die so zubereitete Suspension gibt man durch eine Korundscheibenmühle und versprüht sie anschließend in der Wirbelschicht.

35

Sprühbedingungen:

Zuluft 40 - 80°C
 Dus 0,8 mm
 Sprühdruck 2 - 3 bar.

40

b) Die Lactose wird mit dem Crospovidone als trockene Mischung im Wirbelschichtgranulator vorgelegt und in der Wirbelschicht mit Povidone K30, gelöst in der 10-fachen Menge Wasser, sprühgranuliert.

c) Die Lactose wird mit Cr spovidone gemischt (z.B. in einem Dirosus Mischer); dazu wird ein Losung von Povidone K30 in d r 3-fachen Menge Wasser gegossen, das Gemisch 5 Minuten innig durchgemischt, die erhaltene Mischung durch ein 0,8 mm Sieb passiert, bei 60°C getrocknet und danach erneut durch ein 0,5 mm Sieb gesiebt.

5

Mit den genannten Methoden erhält man Direktablettierhilfsmittel mit einer Fließfähigkeit im Fordbecher bei Offnung 5 von weniger als 50 Sekunden und folgender Kornverteilung:

10

max. 5 % <50 µ
max. 70 % <200 µ
mind. 95 % <400 µ
max. 1 % >500 µ.

15

Tablettierungsbeispiele

A) Mischung 6 nach Methode b): 99,5 Teile
Gleitmittel 0,5 Teile

20

Die Komponenten werden 5 Minuten gemischt und dann auf einen Rundläufer zu Tabletten mit 500 mg Gewicht.

12 mm Durchmesser

25 biplan bei mittlerem Preßdruck

verarbeitet. Man erhält Tabletten mit einer Härte von 100 N und einer Zerfallsgeschwindigkeit von 2 - 3 min.

30 B) Paracetamol 30 Teile
Mischung 6, Methode b) 70 Teile
Magnesiumstearat 0,5 Teile

Verarbeitung wie in Beispiel A angegeben:

35

Härte 70 N
Zerfall 1 min.

C) Phenacetin 30 Teile
40 Mischung 6, Methode b) 70 Teile
Magnesiumstearat 0,5 Teile

V arbeitung wie in Beispiel A angegeben:

3505433

SASF Aktiengesellschaft

O.Z. 0050/37566

7

Harte 110 N
Zerfall 5 min.

10 Mischung 6. Methode b) 100 Teile
5 Ascorbinsäure Pulver 50 Teile
Magnesiumstearat 1 Teil

Verarbeitung wie in Beispiel A angegeben:

10 Harte 80 N
Zerfall 2 min.

15

20

25

30

35

40